

УДК 616.2-08:615.2:577.15

DOI: 10.22141/2224-0551.13.8.2018.154160

Абатуров А.Е.¹, Волосовец А.П.², Борисова Т.П.¹¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепр, Украина²Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Медикаментозное управление окислительно-восстановительным состоянием организма при заболеваниях органов дыхания (часть 6)

Резюме. В обзоре литературы приведены современные данные об антиоксидантном и противовоспалительном действии полифенолов, а также их представителей куркумина и ресвератрола при заболеваниях органов дыхания.

Ключевые слова: заболевания органов дыхания; антиоксидантная система; медикаментозное управление; обзор

Данной статьей мы завершаем цикл публикаций, посвященных медикаментозному управлению окислительно-восстановительным состоянием организма при заболеваниях органов дыхания [1–5]. Одной из групп антиоксидантных лекарственных средств являются полифенолы, к которым относятся куркумин, ресвератрол и др.

Полифенолы

Полифенолы — это универсальные фитоантиоксиданты с противовоспалительным действием [52]. Полифенолы — это одна из самых многочисленных и широко распространенных групп природных продуктов в растительном царстве. В настоящее время известно более 8000 полифенольных молекулярных структур [18, 26, 31].

Группа полифенолов состоит из флавоноидов и нефлавоноидов. К флавоноидам относят природные соединения, представляющие собой различные производные бензо-γ-пирона (хромона). Большинство из них имеют фенил-хрома(е)новую структуру. Она состоит из двух бензольных колец, соединенных между собой пирановой или пиррольной ге-

тероциклической группировкой. В зависимости от наличия или отсутствия С4 карбонильной группы, С₂–С₃ двойной связи, количества и положения гидроксильных групп флавоноиды подразделяют на подклассы [6]. Флавоноиды растительного происхождения классифицируют: 1) на халконы, которые являются предшественниками флавонов; 2) флавоны; 3) флаваноны; 4) изофлавоны; 5) гидроксифлавоны, или флавонолы; 6) флаванолы, или кахетины; 7) антоцианидины [73, 75].

В основе флавонов лежит общая структура 2-фенилхроменов. Наиболее известными представителями этого подкласса являются: апигенин (5,7-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)хромен-4-он) и лютеолин (2-(3,4-дигидроксифенил)-5,7-дигидроксихромен-4-он), тангеретин, нобилетин, байкалеин, вогонин, хризин. Флавоны содержатся в петрушке, сельдерее, луке, чесноке, перце, ромашке. Подкласс флаванонов включает в себя соединения, которые являются производными 2-фенил-3-гидроксихроман-4-онов. В их молекулярной структуре есть только один хиральный центр при С₂. Типичными представите-

лями подкласса флаванолов являются гесперетин, эриодиктиол ((2S)-2-(3,4-дигидроксифенил)-5,7-дигидроксихромен-4-он), нарингенин ((2S)-5,7-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)хромен-4-он). Эриодиктиол отличается от гесперетина лишь тем, что в положении 4' у него гидроксил не метилирован. Флаванолы представляют группу флавоноидов, которые отличаются от флаванолов наличием ОН-группы при C₃ и, подобно катехинам, содержат два асимметрических атома углерода в молекуле (C₂ и C₃). Классическими представителями флаванолов являются таксифолин, астилбин, энгелетин. Флаванолы и флаванолы преимущественно содержатся в цитрусовых, томатах, душице, вине. К группе изофлаванолов относят даидзеин, генистеин, глицетин, биоханин, формонетин, которые в основном содержатся в сое, бобовых продуктах, красном клевере. Производные 2-фенил-3-гидроксихромена представляют группу флаванолов. От флаванолов их отличает наличие C₃ гидроксильной группы. Представителями подкласса являются кверцетин (2(3,4-дигидроксифенил)-3,5,7-тригидроксихромен-4-он), морин (2-(2,4-дигидроксифенил)-3,5,7-тригидроксихромен-4-он) и мирицетин (3,5,7-тригидрокси-2-(3,4,5-тригидроксифенил)хромен-4-он), агликон, кемпферол, изорамнетин, которые особенно в высокой концентрации содержатся в луке и брокколи. Производные 2-фенил-3-гидроксихроменов относят к подклассу флаванолов, или кахетинов. Это соединения, имеющие насыщенную связь в положении C₂–C₃ и C₃ гидроксильную группу. В их структуре присутствует два хиральных центра при 2- и 3-углеродном атоме. К наиболее известным представителям относят эпимеры (+)-катехин ((2R,3S)-2-(3,4-дигидроксифенил)хромен-3,5,7-триол) и (–)-эпикатехин ((2R,3R)-2-(3,4-дигидроксифенил)хромен-3,5,7-триол), эпигаллокатехин, эпигаллокатехин галлат. Флаванолы содержатся во многих фруктах, особенно в коже винограда, яблок и черники. Мономерные флаванолы (катехин и эпикатехин) и их производные (галактокатехин) являются основными флавоноидами листьев чая и какао-бобов (шоколад). Представители антоцианидинов — дельфинидин, мальвидин, пеларгонидин, пеонидин, петунидин, цианидин. Основные источники антоцианидинов — красное вино и ягоды [6, 67, 75].

Катехин и эпикатехин могут образовывать полимеры проантоцианидины. Расщепление данных полимерных цепей приводит к образованию антоцианидинов. Также различают неофлавоноиды, которые, в отличие от флавоноидов с 2-фенилхромен-4-он остовом, характеризуются 4-фенилхромен остовом (4-арилкумарины (неофлавоны), 4-арилхроманы, дальбергионы и дальбергинолы) [73, 75].

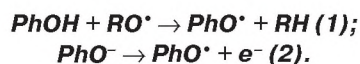
Нефлавоноиды разделяют на два класса: 1) фенольные кислоты, в том числе гидроксibenзойная и гидроксикоричная кислоты (циркон); 2) стильбены. Свободные фенольные кислоты

преимущественно содержатся в зерне и семенах, а производные фенольных кислот — в основном в отрубях. Производные гидроксibenзойных кислот — p-гидроксibenзойной, протокатеховой, галловой кислот — представлены в виде гликозидов и некоторых эфиров глюкозы. Производные гидроксикоричной кислоты, наиболее распространенными из которых являются кофейная и феруловая кислоты, обнаружены в разнообразных продуктах питания. Кофейная кислота и ее дериваты в основном представлены в ягодах черники, киви, сливах и яблоках. Одно из производных кофейной кислоты — хлорогеновая кислота — в высоких концентрациях содержится в кофейных напитках: 50–150 мг хлорогеновой кислоты в одной чашке (200 мл) растворимого кофе [73, 75].

Стильбены (птеростильбен, питеид, ресвератрол), как правило, продуцируются растениями в ответ на инфицирование или травму. Наиболее изученным представителем стильбенов является ресвератрол [10].

Антиоксидантное действие

Было показано, что полифенолы пищевых продуктов играют важную роль в поддержании здоровья человека. Высокое употребление фруктов, овощей и цельного зерна, которые богаты полифенолами, ассоциировано с низким риском возникновения хронических воспалительных, дегенеративных заболеваний, рака различной локализации. Полифенолы являются активными антиоксидантами, которые нейтрализуют свободные радикалы, отдавая электрон или атом водорода. Считается, что в ходе таких процессов фенолы могут выступать в качестве доноров протона (реакция 1) либо в качестве доноров электрона (реакция 2):



По какому пути будет протекать процесс, во многом зависит от структуры флавоноида (PhOH), природы свободнорадикальной частицы (RO[•]), условий проведения реакции. Как в одном, так и в другом случае исходный флавоноид трансформируется в один и тот же промежуточный продукт, именуемый феноксильным радикалом, который с повышенной скоростью превращается в различные производные исходного флавоноида или вовлекается в новый цикл окислительно-восстановительных реакций. Производные, лишённые одного электрона, называют семихинонными, а двух электронов — хинонными формами. Флавоноиды способны вступать в реакцию как с неорганическими (радикалами диоксида азота, супероксид анион-радикалом, гидроксильным радикалом), так и с органическими свободными радикалами (пероксильными, алкоксильными радикалами различных соединений, радикалами ароматических аминокислот, аскорбат аниона, α-токоферола и многими другими видами

реактивных частиц) [6]. С химической точки зрения молекулы полифенолов, как только они пожертвовали электрон или атом водорода, сами становятся свободными радикалами и могут проявлять прооксидантную активность. Полифенолы подавляют образование свободных радикалов, тем самым снижая скорость окисления, препятствуют образованию прекурсоров свободных радикалов. Чаще всего они выступают в качестве ингибиторов цепной реакции перекисного окисления липидов [33, 34, 63]. Установлено, что 45 флавоноидных соединений, в частности дигидрокверцетин, эриодиктиол, гесперетин, лютеолин и др., подавляют генерацию супероксид анион-радикала, ингибируя активность NOX апоцининподобным механизмом. Продemonстрировано, что растительный полифенол берберин (10–50 мкмоль/л) ингибирует экспрессию мРНК *gp91^{phox}* в макрофагах [15], эмодин, экстрагированный из ревения, подавляет транслокацию *p47^{phox}*. Также полифенолы могут ингибировать функционирование ксантиноксидазы. А кверцетин, апигенин, даидзеин, генистеин, изорамнетин, кемпферол, нарингенин, пеларгонидин, хризин, лютеолин ингибируют экспрессию мРНК *iNOS* активированными макрофагами [71]. Полифенолы индуцируют активность системы *NRF2/KEAP1-ARE*, экспрессию антиоксидантных ферментов: глутатионпероксидазы, каталазы и супероксиддисмутазы [36, 73]. Однако существующие исследования фармакокинетических свойств полифенолов свидетельствуют о том, что их концентрация в сыворотке крови не превышает уровня в 1 мкмоль/л, в связи с чем подвергается сомнению возможность проявления непосредственного и достаточного антиоксидантного эффекта [43]. По всей вероятности, влияние на редокс-состояние полифенолы оказывают опосредованно, через влияние на активность сигнальных путей протеинкиназ и липидных киназ, а также их действие значительно шире антиоксидантной направленности [35, 66, 73].

Противовоспалительное действие

Полифенолы в организме человека оказывают многостороннее противовоспалительное действие [71].

Полифенольные соединения достоверно ингибируют функционирование MAPK, причем их ингибирующая активность зависит не только от особенностей химического строения молекулы полифенолов, но и от типа клетки-мишени состояния молекул MAPK. В эпителиоцитах респираторного тракта такие полифенолы, как кемпферол, хризин, апигенин и лютеолин, ингибируют активность всех трех митоген-активированных протеинкиназ — *ERK1/2*, *JNK* и *p38*, в то время как в мышечных *LPS*-активированных макрофагах лютеолин ингибирует только *ERK1/2* и *p38* и не подавляет активность *JNK*. Показано, что кверцетин оказывает ингибирующее влияние на *ERK*, *JNK*, а катехин препятствует фосфорилированию *p38*, *JNK*. Полифенолы подав-

ляют активность факторов транскрипции *NF-κB*, *AP-1*. Ингибция MAPK и факторов транскрипции *NF-κB*, *AP-1* обуславливает снижение продукции провоспалительных цитокинов (табл. 1) [51].

Одним из важнейших механизмов, которые ингибируют воспалительную реакцию, является подавление активности эйкозаноид-генерирующих ферментов — фосфолипазы *A2*, циклооксигеназы (*COX-2*) и липоксигеназы (*5-LOX*). Полифенолы ингибируют активность *PLA₂*, *COX-2*, *5-LOX* (табл. 2).

Полифенольные соединения, извлеченные из красного вина и черного чая, ингибируют экспрессию гена *COX-2* в различных типах клеток. Установлено, что такие полифенолы зеленого чая, как продельфинидин *B4* 3'-О-галлат и продельфинидин *B2* 3, 3'-ди-О-галлат, дозозависимым способом подавляют синтез мРНК и протеина *COX-2*, а также продукцию *PGE₂*. Ингибция экспрессии *COX-2* опосредована снижением активности *NF-κB* и MAPK-ассоциированных сигнальных путей. Кроме того, (–)-эпигаллокатехин, (–)-галлокатехин, (–)-эпикатехин галлат, (–)-катехин галлат, (–)-эпигаллокатехин галлат ингибируют активность *COX-1/COX-2* различных линий клеток человека и мыши. Кемпферол, содержащийся в яблоках, луке, луке-порее, цитрусовых, винограде, красном вине и чае, значительно снижает продукцию *PGE₂* клетками крови человека после стимуляции *LPS* грамотрицательных бактерий. Олеуропеин, кофейная кислота, тирозол, гидрокситирозол оливкового масла селективно ингибируют *5-LOX*, подавляя продукцию *LTB₄*. В зависимости от ингибирующей активности данные полифенолы можно расположить в следующей последовательности: гидрокситирозол > олеуропеин > кофейная кислота > тирозол. Также гидрокситирозол способен ингибировать экспрессию генов *COX-2* и *iNOS*. Установлено, что цианидин, мальвидин, пеонидин, петунидин и дельфинидин ингибируют активность солютальной *PLA₂* [39, 51].

Полифенолы (ресвератрол, кверцетин, куркумин, катехины чая), являясь модуляторами активности гистоновых деацетилаз (*HDAC*), в частности *HDAC* III класса никотинамидадениндинуклеотид (*НАД+*)-зависимый протеин сиртуин 1 (*SIRT1*) и *HDAC* I класса *HDAC2*, могут оказывать влияние на воспалительный процесс [25, 58, 65].

В последнее время было установлено, что развитие воспаления при хронических обструктивных заболеваниях органов дыхания сопровождается снижением активности *SIRT1*, в то время как известно, что *SIRT1* оказывает противовоспалительное, антиапоптотическое влияние, деацетилируя гистоны и негистоновые протеины, в частности факторы транскрипции (*FOXO*, *p53* и *NF-κB*). Снижение активности *SIRT1* обусловлено посттрансляционными модификациями (карбонилированием и фосфорилированием), которые способствуют деградации этого протеина. Нокаут гена *SIRT1* у

экспериментальных животных приводит к повышенной активации NF-κB и развитию воспаления. Сиртуин 1, деацетилируя протеины FOXO³ и p53, участвует в регуляции клеточного цикла, апоптоза и клеточного старения, которые играют важную роль в патогенезе хронических обструктивных заболеваний органов дыхания [54, 55, 80]. Полифенолы, активируя SIRT1, оказывают противовоспалительное и антиоксидантное действие, в связи с чем лекарственные средства, полученные на их основе, могут быть использованы при лечении бронхиальной аст-

мы и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [55].

Окислительный стресс, наблюдаемый у больных с бронхиальной астмой, ХОБЛ и муковисцидозом, сопровождается снижением активности HDAC2. Важно отметить, что выраженное снижение экспрессии и/или активности HDAC2 в альвеолярных макрофагах у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями легких коррелирует с тяжестью заболевания и интенсивностью воспалительного процесса. Снижение уровня экспрессии

Таблица 1. Ингибирующее влияние некоторых полифенолов на факторы транскрипции и компоненты сигнальных путей, участвующих в развитии воспаления [71]

Флавоноиды	Факторы транскрипции и компоненты сигнальных путей	Тип клеток	Ингибируемые цитокины
Производные флавонов	AP-1, NRF2	RAW 264.7	TNF-α
Физетин	AP-1	Базофилы	Th2-ассоциированные цитокины
Лютеолин	MAPK/NF-κB	Базофилы, клетки RAW 264.7	Th2-ассоциированные цитокины
Апигенин	IKK, p65, p38 MAPK, JNK, ERK	Базофилы, макрофаги J774.2	Th2-ассоциированные цитокины, MCP-1, MDC, CXCL10
Эпигаллокатехин галлат	NF-κB (p65), IKK, IκB, JNK, ERK, p38 MAPK	Фибробласты, эпителиальные клетки, тучные клетки, хондрциты, эндотелиальные клетки	IL-1α, IL-6, IL-8, TNF-α
Кверцетин	IκB, NF-κB, MAPK, ERK	Тучные клетки, эпителиальные клетки, клетки HUVEC	TNF-α, IL-6, IFN-γ, IP-10, MIP-2, VCAM-1, ICAM-1, E-селектин
Кемпферол	IκB, NF-κB, MAPK	Тучные клетки, клетки HUVEC	TNF-α, IL-6, IFN-γ, VCAM-1, ICAM-1, E-селектин
Антоцианидины	NF-κB	Клетки BV-2	IL-13, IL-6, IL-13R2α, TNF-α
Изофлавоны Генистеин Даидзеин	NF-κB	Эндотелиоциты	MCP-1
Нарингенин	NF-κB	Мышиная модель астмы	CCL5, CCL11
Проантоцианидины	MAPK/NF-κB	LPS-индуцируемые макрофаги	COX-2
Хризин	NF-κB	Клетки Caco-2	TNF-α, IL-1β, IL-4, IL-6

Таблица 2. Полифенолы, ингибирующие метаболизм арахидоновой кислоты [39, 71]

Флавоноиды	Клетки-мишени	Ингибируемые ферменты
Дельфинидин, малвидин, пеонидин, петунидин, цианидин		Солютабная PLA ₂
Апигенин, байкалин, генистеин, гидрокситирозол, катехин, кофейная кислота, лютеолин, олеуропеин, тирозол	Тучные клетки, эозинофилы	5-LOX
Апигенин, вогонин, генистеин, кверцетин, кемпферол, лютеолин, нарингенин, нобилетин, эпигаллокатехина галлат	LPS-стимулированные макрофаги, фибробласты, синовиальные фибробласты	COX-2
Вогонин, галангин, лютеолин, морин	LPS-стимулированные макрофаги, фибробласты	COX-2

и/или активности HDAC2 обусловлено посттрансляционной модификацией ее молекулы (нитрозированием, фосфорилированием и убиквитинированием), ведущей к протеасомазависимой деградации [80]. HDAC2 является необходимым медиатором, который предопределяет действие глюкокортикоидов. Недостаточная активность HDAC2 представляет одну из важнейших молекулярных причин глюкокортикоидной резистентности [12, 13]. Полифенольные соединения достоверно увеличивают активность HDAC2, тем самым усиливая противовоспалительное действие глюкокортикоидов. Так, повышение активности HDAC2 под влиянием куркумина и теофиллина ингибирует PAMP-индуцированное высвобождение IL-8 моноцитами и альвеолярными макрофагами у пациентов с ХОБЛ. Кроме того, HDAC2 деацетилюет глюкокортикоидные рецепторы (GR), что обуславливает усиление ассоциации GR с RelA/p65 и, как следствие, подавление транскрипции провоспалительных генов [12]. Считают, что медикаментозное восстановление активности HDAC2-зависимого деацетилирования может стать новым направлением лечения глюкокортикоидрезистентных форм хронических воспалительных заболеваний органов дыхания [54].

Полифенолы проявляют достаточно выраженное антиаллергическое действие. Показано, что флавоноиды ингибируют высвобождение гистамина, синтез IL-4 и IL-13 и экспрессию лиганда CD40 базофилами. Анализ функциональной активности

45 флавонов и флавонолов позволил установить, что лютеолин, айанин, апигенин и физетин являются самыми активными ингибиторами продукции IL-4. Влияние флавоноидов на продукцию IL-4 и экспрессию лиганда CD40, вероятно, опосредовано их ингибирующим действием на активацию ядерного фактора активированных Т-клеток и AP-1. Популяционные эпидемиологические исследования показали, что низкая заболеваемость бронхиальной астмой ассоциирована с высоким потреблением флавоноидов [72].

Необходимо отметить, что многие представители полифенолов обладают антибактериальным, противовирусным и антифунгальным действием.

Куркумин

Куркумин (тумаровый желтый, диферулоилметан — 1,7-бис [4-гидрокси-3-метоксифенил]-1,6-гептадиен-3,5-дион) — активное вещество корня многолетнего растения *Curcuma longa* (известного как куркума), которое в восточных странах с давних лет использовалось для лечения многих воспалительных заболеваний. В пищевой промышленности используется как пищевая добавка E100 [7]. Куркумин действует на факторы транскрипции, продукцию факторов роста и экспрессию некоторых их рецепторов, активность протеинкиназ, экспрессию молекул адгезии, продукцию хемокинов и интерлейкинов, активность ферментов, экспрессию протеинов, участвующих в процессах апоптоза, выживания клетки, ангиогенеза (табл. 3).

Таблица 3. Молекулярные мишени и эффекты куркумина [30, 81]

Молекулярные мишени	Эффекты
1	2
Факторы транскрипции	
Рецептор арил-углеводородов (AhR)	↑
Активирующий протеин-1 (AP-1)	↓
Активирующий фактор транскрипции 3 (ATF3)	↑
β-катенин	↓
ССААТ/энхансер-связывающий протеин (C/EBP)	↓
С/EBP гомологичный протеин (CHOP)	↑
СССТС-связывающий фактор (CTCF)	↓
Фактор раннего ростового ответа 1 (Egr-1)	↓
Фактор электрофильного cis-элемента (EрRE)	↑
Фактор теплового шока 1	↓
Индукцибельный гипоксией фактор-1α (HIF-1α)	↓
Notch-1	↓
NRF2	↑
NF-κB	↓
PPAR-γ	↑
STAT-1	↓
STAT-3	↓

Продолжение табл. 3

1	2
STAT-4	↓
STAT-5	↓
Протеин гена 1 опухоли Вильмса (WT-1)	↓
Факторы роста и рецепторов фактора роста	
Андрогенные рецепторы	↓
CXCR 4	↓
Фактор роста соединительной ткани (CTGF)	↓
Эпидермальный фактор роста (EGF)	↓
Рецептор EGF	↓
Эстрогеновый рецептор альфа (ER-α)	↓
Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF)	↓
Фактор роста фибробластов (FGF)	↓
Фактор роста гепатоцитов (HGF)	↓
Рецептор 2 человеческого эпидермального фактора роста (HER-2)	↓
Фактор роста нервов (NGF)	↓
Тромбоцитарный фактор роста (PDGF)	↓
Тканевый фактор (TF)	↓
Трансформирующий фактор роста α (TGF-α)	↓
Трансформирующий фактор роста β (TGF-β)	↓
Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)	↓
Протеинкиназы	
Ca ²⁺ -зависимая протеинкиназа (CDPK)	↓
Киназа EGF рецептора	↓
Экстрацеллюлярная рецепторная киназа (ERK)	↓
Фокальная адгезионная киназа (FAK)	↓
IL-1 рецептор-ассоциированная киназа (IRAK)	↓
Janus киназа (JAK)	↓
c-jun N-терминальная киназа (JNK)	↓↑
p38 митоген-активированной протеинкиназы (p38 MAPK)	↓↑
Киназа фосфоорилазы (PhK)	↓
Протаминавая киназа (сРК)	↓
Протеинкиназа А (РКА)	↓
РКВ	↓
РКС	↓
pp60c-Src	↓
Селезеночная тирозинкиназа (Syk)	↓
Молекулы адгезии	
Эндотелиально-лейкоцитарная адгезионная молекула 1 (ELAM-1)	↓
Е-селектин	↓
Межклеточная адгезивная молекула 1 (ICAM-1)	↓
Р-селектин	↓
Адгезивная молекула 1 сосудистого эндотелия (VCAM-1)	↓
Воспалительные цитокины	
CXCL1	↓
CXCL2	↓

Продолжение табл. 3

1	2
CCL2/MCP-1	↓
CCL3/MIP-1 α	↓
IL-1 β	↓
IL-2	↓
IL-5	↓
IL-6	↓
IL-8	↓
IL-12	↓
IL-18	↓
TNF- α	↓
Ферменты	
Ариламин N-ацетилтрансфераза-1	↓
АТФаза	↓
Циклооксигеназа-2 (COX-2)	↓
Десатураза	↓
ДНК-полимераза	↓
Фарнезил-белка трансфераза (FPTase)	↓
Глутатион-трансфераза (GST)	↓↑
Глутаматцистеин лигаза (GCL)	↑
Гемоксигеназа-1 (HO-1)	↑
INOS	↓
5-липоксигеназа (5-LOX)	↓
Матриксные металлопротеиназы (MMP)	↓
Орнитин-декарбоксилаза (ODC)	↓
Фосфолипаза A ₂ (PLA ₂)	↓
Фосфатаза 2	↑
Теломераза	↓
Ксантиноксидаза (ХО)	↓
Апоптоз-ассоциированные протеины	
Bak	↑
Bax	↑
Bim	↑
Протеин 2 В-клеточной лимфомы (Bcl-2)	↓
Bcl-XL	↓
Каспаза-3	↑
Каспаза-7	↑
Каспаза-8	↑
Каспаза-9	↑
Клеточный FLICE-ингибирующий протеин (C-FLIP)	↓
Рецептор смерти 4 (DR4)	↑
Рецептор смерти 5 (DR5)	↑
Fas	↑
Fas-связанный домен смерти (FADD)	↑
Протеин, ингибирующий апоптоз (IAP)	↓
Noxa	↑

Окончание табл. 3

1	2
Puma	↑
Сурвивин	↓
<i>Другие</i>	
Циклин D1	↓
Субъединица 40 kD фактора фрагментации ДНК	↑
Протеин теплового шока 70 (HSP 70)	↑
Протеин множественной лекарственной резистентности (MRP)	↓
P53	↓ ↑
Активатор плазминогена урокиназного типа (uPA)	↓
P300/CREB-связывающий протеин (CBP)	↓
uPAR	↓

В естественных условиях антиоксидантная активность куркумина опосредована антиоксидантными ферментами супероксиддисмутазой, каталазой и глутатионпероксидазой. Куркумин может функционировать в качестве акцептора Майкла, реагируя с глутатионом и тиоредоксином. Куркумин может непосредственно инактивировать АКМ и индуцировать активность глутаматцистеин лигазы (GCL), что приводит к увеличению содержания глутатиона. Куркумин усиливает продукцию GCL, активируя специфические факторы транскрипции 12-тетрадеканоат, 13-ацетат (TPA—) — чувствительного элемента (TRE) и электрофильного *cis*-элемента (ErRE), влияющих на экспрессию генов GCL. Также куркумин способствует повышению активности антиоксидантных ферментов SOD и каталазы [7].

В многочисленных научных исследованиях была продемонстрирована противовоспалительная активность куркумина. В экспериментальных исследованиях на животных установлено, что пероральное применение куркумина в дозе 100–200 мг/кг массы тела сопровождается выраженным противовоспалительным эффектом [45]. Было установлено, что куркумин ингибирует активацию различных факторов транскрипции, которые играют ключевую роль в развитии воспаления, пролиферации клеток и ангиогенезе, в частности NF-κB, AP-1, STAT, PPAR-γ и β-катенина [14, 64].

Возможно, что подавление активности факторов транскрипции AP1 и NF-κB связано со способностью куркумина модулировать активность некоторых гистоновых деацетилаз (HDAC), влияя на ремоделирование хроматина. Куркумин, непосредственно взаимодействуя с ДНК-связывающим мотивом фактора транскрипции AP-1, также подавляет синтез IL-1α и TNF-α [50]. Показано, что куркумин отменяет пролиферативные эффекты IL-6, ингибируя фосфорилирование STAT3 [16]. Куркумин ингибирует активность циклооксигеназы-2 и гемоксигеназы-1 в клетках легочной ткани [19].

Несмотря на то, что куркумин хорошо переносится и имеет широкий спектр саногенетически

направленной активности, низкий уровень биодоступности создает определенные трудности при использовании его как медикаментозного средства. Считают, что низкий уровень биодоступности куркумина обусловлен гидрофобным характером молекулы, трудностью всасывания и его биотрансформацией в кишечнике и печени. В организме человека куркумин подвергается глюкуронированию и сульфированию, которые приводят к образованию глюкуронида куркумина и сульфатов куркумина. Также в результате метаболических изменений в микросомах энтероцитов и гепатоцитов образуются неактивные тетрагидрокуркумин и гексагидрокуркумин. Учитывая особенности всасывания и метаболизма куркумина, разрабатываются различные способы повышения его биодоступности. Также исследуют сочетанное применение куркумина с пиперином, который подавляет глюкуронирование куркумина в печени; разрабатываются липосомальная форма доставки куркумина, наночастицы, фосфолипидные комплексы, структурные аналоги куркумина [68, 81].

С каждым годом увеличивается количество опубликованных результатов фармакологических и клинических исследований, в которых представлены доказательства протективного эффекта применения куркумина при бронхиальной астме, ХОБЛ, бронхолегочной дисплазии, синдроме острого повреждения легких, остром респираторном дистресс-синдроме, фиброзе легкого [8, 21, 47, 76].

В настоящее время не существует эффективных терапевтических мероприятий, предотвращающих или радикально изменяющих течение бронхолегочной дисплазии (БЛД), в связи с чем поиск новых подходов к лечению БЛД представляет особую значимость. Reiko Sakurai и соавт. [22] в экспериментальной работе показали, что куркумин, модулируя активность PPAR-γ и протеина, связанного с дифференцировкой адипоцитов (ADRP), способствует созреванию легких новорожденных, защищает от гипероксии ткань легкого, ингибирует фиброз-индуцирующее действие TGF-β.

Arjun Ram и соавт. [56] показали, что куркумин (20 мг/кг) уменьшает констрикцию и гиперреактивность бронхиального дерева у морских свинок, сенситизированных овальбумином. На модели бронхиальной астмы у крыс Wenrui Wang и соавт. [29] было продемонстрировано, что назначение твердых липидных наночастиц куркумина (куркумин-SLN) эффективно подавляет гиперреактивность бронхиального дерева и снижает уровень инфильтрации слизистой оболочки бронхов провоспалительными клетками, достоверно способствует снижению концентрации Th_2 -ассоциированных цитокинов (IL-4 и IL-13) в жидкости бронхоальвеолярного лаважа. Эти наблюдения дают основание считать, что куркумин-SLNs может быть перспективным препаратом для использования при лечении астмы. Назначение куркумина в дозе 20 мг/кг мышам, сенситизированным овальбумином, сопровождается снижением уровня аллергического воспаления бронхов, которое сравнимо с действием дексаметазона в дозе 1 мг/кг [9].

Назначение куркумина сопровождается снижением уровня аллерген-индуцированной эозинофилии, экспрессии костимулирующих молекул (CD80, CD86, OX40L) на антиген-презентирующих клетках, экспрессии MMP-9, TSLP, препятствует антигеносредствованной активации тучных клеток [23, 37, 42].

Dennis H. Kim и соавт. [40] на основании результатов проведенного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого пилотного исследования эффективности перорального применения куркумина в суточной дозе 2000 мг у взрослых (18–60 лет), больных стабильной бронхиальной астмой с аллергией на *Dermatophagoides pteronyssinus* и использующих низкие или средние дозы ингаляционных кортикостероидов, установили, что куркумин не оказывает существенного влияния на уровень $ОФВ_1$, а также на концентрацию сывороточного IgE, антител, специфичных к *Dermatophagoides pteronyssinus*, и уровень клинического эффекта терапии ингаляционными кортикостероидами. Однако авторы, поддерживая общее мнение, считают, что разработка лекарственных препаратов на основе куркумина имеет потенциальное терапевтическое будущее при лечении бронхиальной астмы.

Учитывая ингибирующее действие куркумина на активность факторов транскрипции, играющих основную роль в развитии воспаления, гистоновых деацетилаз, матриксных металлопротеиназ, полагают, что в будущем препараты куркумина могут сыграть важную роль в лечении хронических воспалительных заболеваний органов дыхания, в том числе и ХОБЛ [11, 20, 48].

Ресвератрол

Природный фитоалексин ресвератрол (3, 4', 5-тригидрокситранс-стильбен), содержащийся в красном вине, является эффективным ингиби-

тором синтеза провоспалительных цитокинов альвеолоцитами и макрофагами у больных с хроническими заболеваниями органов дыхания, которые протекают с признаками оксидативного стресса. Впервые ресвератрол был выделен из корней морозника белого (*Veratum Grandiflorum* O. Loes) в 1940 году. В настоящее время ресвератрол обнаружен в экстрактах более чем 70 различных видов растений. Ресвератрол в особенно высоких концентрациях содержится в винограде, гранате, арахисе и бобовых. Реальный научный интерес к этому соединению появился в 1992 году, когда было показано, что в основе протективных эффектов красного вина, предупреждающих развитие сердечно-сосудистых заболеваний, лежит действие ресвератрола [49, 70]. Употребление ресвератрола с пищей ассоциировано не только с предупреждением сердечно-сосудистых заболеваний, но и с другими эффектами, в том числе с увеличением продолжительности жизни, подавлением хронического воспалительного процесса, предупреждением возникновения вирусных заболеваний, развития атеросклероза и образования опухолей [38, 78]. В настоящее время установлено, что ресвератрол обладает плеiotропным действием на различные компоненты внутриклеточных сигнальных путей (табл. 4).

За последние несколько лет установлено, что ресвератрол, помимо антиоксидантного и противовоспалительного действия, обладает и другими эффектами, в том числе противоопухолевым, антионцицептивным и противоаллергическим [62].

Ресвератрол, как и другие полифенолы, характеризуется быстрой всасываемостью, но низкой степенью биодоступности. Так, после перорального приема концентрация ресвератрола в сыворотке крови достигает максимума через 30 мин [60]. Ресвератрол лучше усваивается из натуральных продуктов винограда [44].

Ресвератрол оказывает антиоксидантное действие, используя три различных механизма: 1) конкуренцию с коэнзимом Q10; 2) прямую инактивацию $O_2^{\cdot-}$; 3) ингибицию перекисного окисления липидов, индуцированного продуктами реакции Фентона. Также ресвератрол способствует повышению внутриклеточной концентрации глутатиона и активности глутатионпероксидазы, глутатион-S-трансферазы и глутатион-редуктазы [24]. В последнее время накапливаются доказательства, свидетельствующие о том, что одним из ключевых цитопротекторных механизмов ресвератрола является его индуцирующее действие на фактор транскрипции NRF2 [61, 74].

Однако ресвератрол может оказывать и прооксидантное действие, обуславливая деградацию ДНК в присутствии ионов переходных металлов, в частности таких, как медь. Было показано, что ресвератрол катализирует восстановление Cu^{2+} до Cu^+ , которое сопровождается образованием окисленных продуктов ресвератрола. Ресвератрол увеличивает количество H_2O_2/Cu^{2+} -индуцированных разрывов ДНК.

Именно ресвератрол, а не генистеин или другие близкие ему соединения, способствует появлению разрывов ДНК с участием окислительно-восстановительных реакций системы $\text{Cu}^+/\text{Cu}^{2+}$. Данный процесс имеет особое значение, так как ресвератрол, как и многие другие растительные полифенолы, мобилизует эндогенные ионы меди из хроматина. Ресвератрол уменьшает мембранный потенциал митохондрий и увеличивает генерацию АКМ [41, 59].

Молекулярными мишенями ресвератрола являются некоторые компоненты сигнальных путей, предопределяющие развитие воспаления [69]. В эпителиальных клетках респираторного тракта человека, моноцитарных клетках U937 и альвеолярных клетках A549 ресвератрол подавляет NF- κ B, AP-1-ассоциированную транскрипцию провоспалительных цитокинов. Показано, что ресвератрол ингибирует продукцию провоспалительных цито-

Таблица 4. Молекулярные мишени и эффекты ресвератрола [17, 46, 49, 69]

Молекулярные мишени	Эффекты
Факторы транскрипции	
NRF2	↑
NF- κ B	↓
AP-1	↓
STAT-3	↓
p53	↑
Киназы	
Протеинкиназы C α , β 1, γ , δ , ϵ , ζ (PKC)	↓
Тирозинкиназы	↓
Митоген-активируемая протеинкиназа (ERK1/2)	↓
Липидная киназа фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K)	↓
I κ B α -киназа	↓
АМФ-активируемая протеинкиназа (AMPK)	↑
Апоптоз-ассоциированные протеины	
Протеин 2 В-клеточной лимфомы (Bcl-2)	↓
Bcl-XL	↓
Каспаза-6	↑
Клеточный FLICE-ингибирующий протеин (C-FLIP)	↓
Fas	↑
p21	↑
Протеин, ингибирующий апоптоз (IAP)	↓
Сурвивин	↓
Деацетилазы	
Сиртуин (SIRT1)	↑
Ферменты	
Циклооксигеназа-2 (COX-2)	↓
Глутатион-трансфераза (GST)	↑
Глутаматцистеин лигаза (GCL)	↑
INOS	↓
5-липоксигеназа (5-LOX)	↓
Другие протеины	
Рибонуклеотидредуктаза	↓
Аденилатциклаза	↑
Хинонредуктаза (QR2)	↓
Ароматаза	↓
ДНК-полимераза	↓

кинов макрофагами, которые получены от больных с ХОБЛ. Также ресвератрол, активируя NRF2 в эпителиальных клетках легочной ткани человека, индуцирует синтез GSH [41].

Lisa G. Wood и соавт. [79] на основании анализа опубликованных научных данных пришли к выводу, что ресвератрол обладает достаточно значимым терапевтическим потенциалом, который требует дальнейшего изучения, чтобы в последующем использовать производные ресвератрола при лечении респираторных заболеваний.

В заключение следует остановиться на проблемах антиоксидантной терапии. В настоящее время в связи с результатами многочисленных тонких исследований окислительно-восстановительных реакций организма, которые открыли сигнальную сущность внутриклеточных свободных радикалов, кардинально меняется отношение к широкому применению антиоксидантной терапии как, казалось бы, абсолютно безопасному методу лечения [27]. Профилактический и лечебный эффект антиоксидантов носит достаточно спорный характер. Результаты многих метаанализов, исследований, в которых использовали модели Маркова, клинических испытаний применения антиоксидантных добавок и лекарственных средств свидетельствуют как об отсутствии, так и о наличии положительного эффекта. Основными проблемами антиоксидантной терапии считают: 1) точность показаний для назначения антиоксидантной терапии; 2) выбор антиоксидантного средства; 3) соблюдение соотношения уровня происходящего оксидативного стресса и активности антиоксидантной терапии; 4) выбор дозы и продолжительности назначения лекарственного средства [57].

Отсутствие точных критериев, реально отличающих физиологические и патологические эффекты АКМ, ААМ, неопределенные результаты клинических исследований эффективности антиоксидантных лекарственных средств вызывают обоснованные сомнения в широких показаниях к назначению

данных препаратов [27]. Назначая антиоксидантные средства, необходимо учитывать, что АКМ и ААМ, модулируя возбуждение внутриклеточных сигнальных путей, активно участвуют в регуляции физиологических процессов: защиты организма от инфекционных агентов, приобретенного иммунного ответа, пролиферации и дифференцировки клеток, апоптоза, противоопухолевой защиты, гормонального обеспечения и др. [57].

Выбор антиоксидантного средства

Учитывая, что нет идеального антиоксидантного средства, способного предотвратить или ликвидировать оксидантный стресс любого характера, выбор препарата представляет собой сложную клиническую задачу. Выбор антиоксидантного средства во многом зависит: 1) от механизмов, определяющих избыточную генерацию АКМ; 2) тканевого и клеточного региона, который испытывает действие избыточного содержания АКМ; 3) преобладающих механизмов оксидант-индуцированного повреждения; 4) степени необходимого контроля уровня содержания оксидантов. Неправильный выбор антиоксидантного средства неминуемо приведет к негативным последствиям [57]. В качестве примера дифференцированного выбора антиоксидантного средства можно привести рекомендации, предложенные Benjamin Gaston [32] (табл. 5). Однако и данные рекомендации не охватывают всех возможных каскадов и вариантов оксидативного стресса, возможных при бронхиальной астме.

Pradeep Pratap Singh и соавт. [57] подчеркивают, что при выборе препарата необходимо учитывать характер растворимости антиоксидантов, который предопределяет особенности их непосредственного действия. Так, молекулы жирорастворимого витамина Е встраиваются в мембраны клеток, где препятствуют перекисному окислению липидов, водорастворимый витамин С оказывает свое действие в экстра- или интрацеллюлярном пространстве, в то время как α -липоевая кислота может функциони-

Таблица 5. Выбор антиоксидантной терапии при бронхиальной астме [32]

Причины оксидантного стресса	Фенотипические маркеры		Лечение
Снижение активности SOD	Снижение концентрации NO в выдыхаемом воздухе	Снижение активности SOD	Антиоксиданты и/или SOD-миметики
Повышение активности аргиназы			Аргинин
Повышение концентрации ADMA и/или снижение активности DDAH			
Повышение активности iNOS	Повышение концентрации NO в выдыхаемом воздухе		NOS-ингибиторы
Снижение активности глутаминазы	Снижения уровня pH в просвете респираторного тракта		Глутамин
Другие причины снижения уровня pH в просвете респираторного тракта			
Повышение активности S-нитрозоглутатион редуктазы	Снижение содержания S-нитрозоглутатиона (GSNO)		Ингибиторы S-нитрозо-глутатион редуктазы
Повышение активности зозинофильной пероксидазы (ЕРО)	Повышение концентрации бромтирозинов в моче		Повышение дозы кортикостероидов

ровать как в липидной, так и в водной среде. Однако в зависимости от условий (концентрации, окислительно-восстановительного потенциала, наличия других антиоксидантов, переходных металлов) антиоксиданты могут проявлять как анти-, так и прооксидантные свойства. В частности, аскорбиновая кислота в присутствии переходных металлов превращается в аскорбил-радикал, а при избыточной генерации АКМ экзогенно введенный α -токоферол оказывает антиоксидантное влияние, однако в условиях дефицита аскорбиновой кислоты или глутатиона — прооксидантное действие. Учитывая большое количество отличных и подобных друг другу антиоксидантных средств, информация о действии которых противоречива и зачастую недостаточна, отсутствие или недоступность лабораторных исследований, точно характеризующих окислительно-восстановительные процессы в достаточном объеме для окончательного принятия клинического решения, проблема индивидуального выбора антиоксидантного средства в настоящее время остается практически неразрешимой.

Одним из механизмов оксидативного стресса является преобладание активности оксидантов над антиоксидантами, однако преобладание активности антиоксидантов может привести к развитию антиоксидантного стресса. Термин «антиоксидантный стресс» впервые предложили Yilmaz Dundar и Reser Aslan в 2000 году [28]. С другой стороны, антиоксиданты, восстанавливая прооксидант, теряют электрон и ведут себя как свободные радикалы. Данные реактивные антиоксиданты могут быть инактивированы другими антиоксидантами, которые станут реактивными и могут быть в дальнейшем инактивированы в так называемом каскаде «смягчения последствий действия радикалов» [77]. Теоретически необоснованное и нерациональное применение антиоксидантов может принести больше вреда, чем пользы. Хорошо, когда активность антиоксидантов является благом, соответствует объему избыточной генерации АКМ, но если их доза превышает необходимую меру, они становятся фактором, неблагоприятно влияющим на функционирование органов и систем и на состояние здоровья [57].

Несмотря на активные поиски антиоксидантных лекарственных средств, обладающих различными механизмами действия, в настоящее время большинство из них нуждается в дополнительных исследованиях, которые позволят обосновать точные показания для их клинического применения и разработать методы терапии, обладающие высоким профилем безопасности и эффективности. Необоснованное назначение антиоксидантных препаратов может привести к проявлению негативных побочных эффектов и даже к неблагоприятному исходу заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. Абатуров А.Е. Медикаментозное управление окислительно-восстановительным состоянием организма при заболеваниях органов дыхания (часть 1) / А.Е. Абатуров, А.П. Воловцев, Т.П. Борисова // *Здоровье ребенка*. — 2018. — Т. 13, № 2. — С. 232-240. DOI: 10.22141/2224-0551.13.2.2018.129558.
2. Абатуров А.Е. Медикаментозное управление окислительно-восстановительным состоянием организма при заболеваниях органов дыхания (часть 2) / А.Е. Абатуров, А.П. Воловцев, Т.П. Борисова // *Здоровье ребенка*. — 2018. — Т. 13, № 3. — С. 334-337. DOI: 10.22141/2224-0551.13.3.2018.132918.
3. Абатуров А.Е. Медикаментозное управление окислительно-восстановительным состоянием организма при заболеваниях органов дыхания (часть 3) / А.Е. Абатуров, А.П. Воловцев, Т.П. Борисова // *Здоровье ребенка*. — 2018. — Т. 13, № 5. — С. 539-544. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.13.5.2018.141574>.
4. Абатуров А.Е. Медикаментозное управление окислительно-восстановительным состоянием организма при заболеваниях органов дыхания (часть 4) / А.Е. Абатуров, А.П. Воловцев, Т.П. Борисова // *Здоровье ребенка*. — 2018. — Т. 13, № 6. — С. 616-620. DOI: 10.22141/2224-0551.13.6.2018.143169.
5. Абатуров А.Е. Медикаментозное управление окислительно-восстановительным состоянием организма при заболеваниях органов дыхания (часть 5) / А.Е. Абатуров, А.П. Воловцев, Т.П. Борисова // *Здоровье ребенка*. — 2018. — Т. 13, № 7. — С. 616-620. DOI: 10.22141/2224-0551.13.6.2018.143169.
6. Червяковский Е.М. Роль флавоноидов в биологических реакциях с переносом электронов / Е.М. Червяковский, В.П. Курченко, В.А. Костюк // *Труды Белорусского государственного университета*. — 2009. — Т. 4, ч. 1. <http://elib.bsu.by/handle/123456789/16144>.
7. Aggarwal B.B. Pharmacological basis for the role of curcumin in chronic diseases: an age-old spice with modern targets / B.B. Aggarwal, B. Sung // *Trends Pharmacol. Sci.* — 2009. — Vol. 30, № 2. — P. 85-94. doi: 10.1016/j.tips.2008.11.002.
8. Antifibrotic effects of curcumin are associated with overexpression of cathepsins K and L in bleomycin treated mice and human fibroblasts / D. Zhang, C. Huang, C. Yang, R.J. Liu, J. Wang, J. Niu et al. // *Respir. Res.* — 2011. — Vol. 12. — P. 154. doi: 10.1186/1465-9921-12-154.
9. Anti-inflammatory effects of curcumin in a murine model of chronic asthma / M. Karaman, F. Firinci, S. Cilaker, P. Uysal, K. Tugyan, O. Yilmaz et al. // *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*. — 2012. — Vol. 40, № 4. — P. 210-214. doi: 10.1016/j.aller.2011.04.006.
10. Antioxidant effects of resveratrol and other stilbene derivatives on oxidative stress and •NO bioavailability: Potential benefits to cardiovascular diseases / M. Frombaum, S. Le Clanche, D. Bonnefont-Rousselot, D. Borderie // *Biochimie*. — 2012. — Vol. 94, № 2. — P. 269-276. doi: 10.1016/j.biochi.2011.11.001.
11. Barnes P.J. Histone deacetylase-2 and airway disease // *Ther. Adv. Respir. Dis.* — 2009. — Vol. 3, № 5. — P. 235-243. doi: 10.1177/1753465809348648.
12. Barnes P.J. Mechanisms and resistance in glucocorticoid control of inflammation // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* — 2010. — Vol. 120, № 2-3. — P. 76-85. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.02.018.
13. Barnes P.J. Glucocorticosteroids: current and future directions // *Br. J. Pharmacol.* — 2011. — Vol. 163, № 1. — P. 29-43. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01199.x.
14. Basnet P. Curcumin: an anti-inflammatory molecule from a curry spice on the path to cancer treatment / P. Basnet, N. Skalko-Basnet // *Molecules*. — 2011. — Vol. 16, № 6. — P. 4567-4598. doi: 10.3390/molecules16064567.
15. Berberine inhibits NADPH oxidase mediated superoxide anion production in macrophages / L.K. Sarna, N. Wu, S.Y. Hwang, Y.L. Siow, K.O. // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 2010. — Vol. 88, № 3. — P. 369-378. doi: 10.1139/Y09-136.
16. Bharti A.C. Curcumin (diferuloylmethane) inhibits constitutive and IL-6-inducible STAT3 phosphorylation in human multiple myeloma cells / A.C. Bharti, N. Donato, B.B. Aggarwal // *J. Immunol.* — 2003. — Vol. 171, № 7. — P. 3863-3871. PMID: 14500688.
17. Chemosensitization of tumors by resveratrol / S.C. Gupta, R. Kannappan, S. Reuter, J.H. Kim, B.B. Aggarwal // *Ann. N.Y.*

Acad. Sci. — 2011. — Vol. 1215. — P. 150-160. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05852.x.

18. Cheynier V. Polyphenols in foods are more complex than often thought // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2005. — Vol. 81(1 Suppl.). — P. 223S-229S. doi: 10.1093/ajcn/81.1.223S.

19. Curcumin — from molecule to biological function / T. Esatbeyoglu, P. Huebbe, I.M. Ernst, D. Chin, A.E. Wagner, G. Rimbach // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* — 2012. — Vol. 51, № 22. — P. 5308-5332. doi: 10.1002/anie.201107724.

20. Curcumin: a potential candidate for matrix metalloproteinase inhibitors / D. Kumar, M. Kumar, C. Saravanan, S.K. Singh // *Expert. Opin. Ther. Targets.* — 2012. — Vol. 16, № 10. — P. 959-972. doi: 10.1517/14728222.2012.710603.

21. Curcumin protects against sepsis-induced acute lung injury in rats / X. Xiao, M. Yang, D. Sun, S. Sun // *J. Surg. Res.* — 2012. — Vol. 176, № 1. — P. e31-e39. doi: 10.1016/j.jss.2011.11.1032.

22. Curcumin augments lung maturation, preventing neonatal lung injury by inhibiting TGF- β signaling / R. Sakurai, Y. Li, J.S. Torday, V.K. Rehan // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* — 2011. — Vol. 301, № 5. — P. L721-L730. doi: 10.1152/ajplung.00076.2011.

23. Curcumin, a constituent of curry, suppresses IgE-mediated allergic response and mast cell activation at the level of Syk / J.H. Lee, J.W. Kim, N.Y. Ko, S.H. Mun, E. Her, B.K. Kim et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2008. — Vol. 121, № 5. — P. 1225-1231. doi: 10.1016/j.jaci.2007.12.1160.

24. De la Lastra C.A. Resveratrol as an antioxidant and prooxidant agent: mechanisms and clinical implications / C.A. de la Lastra, I. Villegas // *Biochem. Soc. Trans.* — 2007. — Vol. 35, Pt. 5. — P. 1156-1160. DOI: 10.1042/BST0351156.

25. Dietary activators of Sirt1 / J.S. Allard, E. Perez, S. Zou, R. de Cabo // *Mol. Cell Endocrinol.* — 2009. — Vol. 299, № 1. — P. 58-63. doi: 10.1016/j.mce.2008.10.018.

26. Dragsted L.O. Antioxidant actions of polyphenols in humans // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* — 2003. — Vol. 73, № 2. — P. 112-119. DOI: 10.1024/0300-9831.73.2.112.

27. Duracková Z. Some current insights into oxidative stress // *Physiol. Res.* — 2010. — Vol. 59, № 4. — P. 459-469. PMID: 19929132.

28. Dündar Y. Antioxidative stress / Y. Dündar, R. Aslan // *Eastern. J. Med.* — 2000. — Vol. 5. — P. 45-47. https://www.journalagent.com/ejm/pdfs/EJM_5_2_45_47.pdf.

29. Enhanced bioavailability and efficiency of curcumin for the treatment of asthma by its formulation in solid lipid nanoparticles / W. Wang, R. Zhu, Q. Xie, A. Li, Y. Xiao, K. Li et al. // *Int. J. Nanomedicine.* — 2012. — Vol. 7. — P. 3667-3677. doi: 10.2147/IJN.S30428.

30. Epstein J. Curcumin as a therapeutic agent: the evidence from in vitro, animal and human studies / J. Epstein, I.R. Sander-son, T.T. Macdonald // *Br. J. Nutr.* — 2010. — Vol. 103, № 11. — P. 1545-1557. doi: 10.1017/S0007114509993667.

31. Es-Safi N.E. Flavonoids: hemisynthesis, reactivity, characterization and free radical scavenging activity / N.E. Es-Safi, S. Ghidouche, P.H. Ducrot // *Molecules.* — 2007. — Vol. 12, № 9. — P. 2228-2258. PMID: 17962740.

32. Gaston B. The biochemistry of asthma // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2011. — Vol. 1810, 11. — P. 1017-1024. doi: 10.1016/j.bbagen.2011.06.008.

33. Guo J.J. Chain-breaking activity of carotenes in lipid peroxidation: a theoretical study / J.J. Guo, H.Y. Hsieh, C.H. Hu // *J. Phys. Chem. B.* — 2009. — Vol. 113, № 47. — P. 15699-15708. doi: 10.1021/jp907822h.

34. Halliwell B. Are polyphenols antioxidants or pro-oxidants? What do we learn from cell culture and in vivo studies? // *Arch. Biochem. Biophys.* — 2008. — Vol. 476, № 2. — P. 107-112. doi: 10.1016/j.abb.2008.01.028.

35. Hou D.X. Flavonoids as protein kinase inhibitors for cancer chemoprevention: direct binding and molecular modeling / D.X. Hou, T. Kumamoto // *Antioxid. Redox Signal.* — 2010. — Vol. 13, № 5. — P. 691-719. doi: 10.1089/ars.2009.2816.

36. Hu M.L. Dietary polyphenols as antioxidants and anticancer agents: more questions than answers // *Chang Gung Med. J.* — 2011. — Vol. 34, № 5. — P. 449-460. PMID: 22035889.

37. Immune response modulation by curcumin in a latex allergy model / V.P. Kurup, C.S. Barrios, R. Raju, B.D. Johnson, M.B. Levy,

J.N. Fink // *Clin. Mol. Allergy.* — 2007. — Vol. 5. — P. 1. DOI: 10.1186/1476-7961-5-1.

38. Kennedy D.O. Herbal extracts and phytochemicals: plant secondary metabolites and the enhancement of human brain function / D.O. Kennedy, E.L. Wightman // *Adv. Nutr.* — 2011. — Vol. 2, № 1. — P. 32-50. DOI: 10.18632/aging.100445.

39. Khalatbary A.R. Anti-inflammatory effect of oleuropein in experimental rat spinal cord trauma / A.R. Khalatbary, G.R. Zarinjoei // *Iran. Red. Crescent. Med. J.* — 2012. — Vol. 14, № 4. — P. 229-234. PMID: 22754686.

40. Kim D.H. Oral curcumin supplementation in patients with atopic asthma / D.H. Kim, J.F. Phillips, R.F. Lockey // *Allergy Rhinol. (Providence).* — 2011. — Vol. 2, № 2. — P. e51-e53. doi: 10.2500/ar.2011.2.0016.

41. Kovacic P. Multifaceted approach to resveratrol bioactivity: Focus on antioxidant action, cell signaling and safety / P. Kovacic, R. Somanathan // *Oxid. Med. Cell Longev.* — 2010. — Vol. 3, № 2. — P. 86-100. doi: 10.4161/oxim.3.2.11147.

42. Kurup V.P. Immunomodulatory effects of curcumin in allergy / V.P. Kurup, C.S. Barrios // *Mol. Nutr. Food. Res.* — 2008. — Vol. 52, № 9. — P. 1031-1039. doi: 10.1002/mnfr.200700293.

43. Manach C. Pharmacokinetics and metabolism of dietary flavonoids in humans / C. Manach, J.L. Donovan // *Free Radic. Res.* — 2004. — Vol. 38, № 8. — P. 771-785. PMID: 15493450.

44. Matrix effects on the bioavailability of resveratrol in humans / J. Ortuno, M.I. Covas, M. Farre, M. Pujadas, M. Fito, O. Khymenets et al. // *Food Chem.* — 2010. — Vol. 120. — P. 1123-1130. DOI: 10.1016/j.foodchem.2009.11.032.

45. Mullaicharam A.R. Pharmacological effects of curcumin / A.R. Mullaicharam, A. Maheswaran // *Int. J. Nutr. Pharmacol. Neurol. Dis.* [serial online]. — 2012. — Vol. 2, № 2. — P. 92-99. <http://www.ijnpsn.com/article.asp?issn.>

46. Nakata R. Recent advances in the study on resveratrol / R. Nakata, S. Takahashi, H. Inoue // *Biol. Pharm. Bull.* — 2012. — Vol. 35, № 3. — P. 273-279. PMID: 22382311.

47. Nemmar A. Protective effect of curcumin on pulmonary and cardiovascular effects induced by repeated exposure to diesel exhaust particles in mice / A. Nemmar, D. Subramaniam, B.H. Ali // *PLoS One.* — 2012. — Vol. 7, № 6. — P. e39554. doi: 10.1371/journal.pone.0039554.

48. Pharmacological and Dietary Antioxidant Therapies for Chronic Obstructive Pulmonary Disease / S. Biswas, J.W. Hwang, P.A. Kirkham, I. Rahman // *Curr. Med. Chem.* — 2013. — 20(12). — P. 1496-530. PMID: 22963552.

49. Pirola L. Resveratrol: one molecule, many targets / L. Pirola, S. Frøjdø // *IUBMB Life.* — 2008. — Vol. 60, № 5. — P. 323-332. doi: 10.1002/iub.47.

50. Pleiotropic protective effects of phytochemicals in Alzheimer's disease / S. D'Avinelli, N. Sapere, D. Zella, R. Bracale, M. Intrieri, G. Scapagnini // *Oxid. Med. Cell Longev.* — 2012. — Vol. 2012, № 386527. doi: 10.1155/2012/386527.

51. Polyphenols, intracellular signalling and inflammation / C. Santangelo, R. Vari, B. Scazzocchio, R. Di Benedetto, C. Filesi, R. Masella // *Ann. Ist. Super. Sanita.* — 2007. — Vol. 43, № 4. — P. 394-405. PMID: 18209273.

52. Polyphenols and human health: a prospectus / F. Vi-sioli, C.A. De La Lastra, C. Andres-Lacueva et al. // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* — 2011. — Vol. 51, № 6. — P. 524-546. doi: 10.1080/10408391003698677.

53. Rahman I. Oxidative Stress, Chromatin Remodeling and Gene Transcription in Inflammation and Chronic Lung Diseases // *J. Biochem. Mol. Biol.* — 2003. — Vol. 36, № 1. — P. 95-109. PMID: 12542980.

54. Rahman I. Dietary Polyphenols, Deacetylases and Chromatin Remodeling in Inflammation / I. Rahman, S. Chung // *J. Nutrigenet Nutrigenomics.* — 2011. — Vol. 3, № 4-6. — P. 220-230. doi: 10.1159/000324358.

55. Rahman I. Strategies to decrease ongoing oxidant burden in chronic obstructive pulmonary disease / I. Rahman, V.L. Kinnula // *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.* — 2012. — Vol. 5, № 3. — P. 293-309. doi: 10.1586/ecp.12.16.

56. Ram A. Curcumin attenuates allergen-induced airway hyper-responsiveness in sensitized guinea pigs / A. Ram, M. Das, B. Ghosh //

Biol. Pharm. Bull. — 2003. — Vol. 26, № 7. — P. 1021–1024. PMID: 12843631.

57. Reconvene and reconnect the antioxidant hypothesis in human health and disease / P.P. Singh, A. Chandra, F. Mahdi, A. Roy, P. Sharma // Indian. J. Clin. Biochem. — 2010. — Vol. 25, № 3. — P. 225–243. doi: 10.1007/s12291-010-0078-y.

58. Regulation of SIRT1 in cellular functions: role of polyphenols / S. Chung, H. Yao, S. Caito, J.W. Hwang, G. Arunachalam, I. Rahman // Arch. Biochem. Biophys. — 2010. — Vol. 501, № 1. — P. 79–90. doi: 10.1016/j.abb.2010.05.003.

59. Resveratrol mobilizes endogenous copper in human peripheral lymphocytes leading to oxidative DNA breakage: a putative mechanism for chemoprevention of cancer / S.M. Hadi, M.F. Ullah, A.S. Azmi, A. Ahmad, U. Shamim, H. Zubair et al. // Pharm. Res. — 2010. — Vol. 27, № 6. — P. 979–988. doi: 10.1007/s11095-010-0055-4.

60. Resveratrol: French paradox revisited / B. Catalgol, S. Batirol, Y. Taga, N.K. Ozer // Front. Pharmacol. — 2012. — Vol. 3. — P. 141. doi: 10.3389/fphar.2012.00141. eCollection 2012.

61. Resveratrol induces glutathione synthesis by activation of Nrf2 and protects against cigarette smoke-mediated oxidative stress in human lung epithelial cells / A. Kode, S. Rajendrasozhan, S. Caito, S.R. Yang, I.L. Megson, I. Rahman // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. — 2008. — Vol. 294, № 3. — P. L478–L488. DOI: 10.1152/ajplung.00361.2007.

62. Resveratrol regulates antioxidant status, inhibits cytokine expression and restricts apoptosis in carbon tetrachloride induced rat hepatic injury / S. Roy, S. Sannigrahi, S. Majumdar, B. Ghosh, B. Sarkar // Oxid. Med. Cell. Longev. — 2011. — Vol. 2011. — № 703676. doi: 10.1155/2011/703676.

63. Rice-Evans C. Flavonoid antioxidants // Curr. Med. Chem. — 2001. — Vol. 8, № 7. — P. 797–807. PMID: 11375750.

64. Shishodia S. Modulation of transcription factors by curcumin / S. Shishodia, T. Singh, M.M. Chaturvedi // Adv. Exp. Med. Biol. — 2007. — Vol. 595. — P. 127–148. DOI: 10.1007/978-0-387-46401-5_4.

65. Sirtuins: molecular traffic lights in the crossroad of oxidative stress, chromatin remodeling, and transcription / R. Rajendran, R. Garva, M. Krstic-Demonacos, C. Demonacos // J. Biomed. Biotechnol. — 2011. — Vol. 2011, № 368276. doi: 10.1155/2011/368276.

66. Spencer J.P. Flavonoids: modulators of brain function? // Br. J. Nutr. — 2008. — Vol. 99, E Suppl. 1. — P. ES60–ES77. doi: 10.1017/S0007114508965776.

67. Spencer J.P. Beyond antioxidants: the cellular and molecular interactions of flavonoids and how these underpin their actions on the brain // Proc. Nutr. Soc. — 2010. — Vol. 69, № 2. — P. 244–260. doi: 10.1017/S0029665110000054.

68. Suppressive effects of a pyrazole derivative of curcumin on airway inflammation and remodeling / O. Narumoto, Y. Matsuo, M. Sakaguchi, S. Shoji, N. Yamashita, D. Schubert et al. // Exp.

Mol. Pathol. — 2012. — Vol. 93, № 1. — P. 18–25. doi: 10.1016/j.yexmp.2012.04.011.

69. Švajger U. Anti-inflammatory effects of resveratrol and its potential use in therapy of immune-mediated diseases // U. Švajger, M. Jeras // Int. Rev. Immunol. — 2012. — Vol. 31, № 3. — P. 202–222. doi: 10.3109/08830185.2012.665108.

70. Timmers S. The journey of resveratrol from yeast to human / S. Timmers, J. Auwerx, P. Schrauwen // Aging (Albany N.Y.). — 2012. — Vol. 4, № 3. — P. 146–158. DOI: 10.18632/aging.100445.

71. The effects of dietary flavonoids on the regulation of redox inflammatory networks / V. Izzj, L. Masuelli, I. Tresoldi, P. Sacchetti, A. Modesti, F. Galvano et al. // Front. Biosci. — 2012. — Vol. 17. — P. 2396–2418.

72. Therapeutic management of allergic diseases / J.B. Watelet, M. Gillard, M.S. Benedetti, B. Lelièvre, B. Diquet // Drug Metab. Rev. — 2009. — Vol. 41, № 3. — P. 301–343. doi: 10.1080/10837450902891204.

73. Tsao R. Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols // Nutrients. — 2010. — Vol. 2, № 12. — P. 1231–1246. doi: 10.3390/nu2121231.

74. Turan B. Resveratrol and diabetic cardiac function: focus on recent in vitro and in vivo studies / B. Turan, E. Tuncay, G. Vassort // J. Bioenerg. Biomembr. — 2012. — Vol. 44, № 2. — P. 281–296. doi: 10.1007/s10863-012-9429-0.

75. Vauzour D. Dietary polyphenols as modulators of brain functions: biological actions and molecular mechanisms underpinning their beneficial effects // Oxid. Med. Cell. Longev. — 2012. — Vol. 2012. — № 914273. doi: 10.1155/2012/914273.

76. Venkatesan N. Protection from acute and chronic lung diseases by curcumin / N. Venkatesan, D. Punithavathi, M. Babu // Adv. Exp. Med. Biol. — 2007. — Vol. 595. — P. 379–405. DOI: 10.1007/978-0-387-46401-5_17.

77. Villanueva C. Antioxidant-induced stress / C. Villanueva, R.D. Kross // Int. J. Mol. Sci. — 2012. — Vol. 13, № 2. — P. 2091–2109. doi: 10.3390/ijms13022091.

78. What is new for an old molecule? Systematic review and recommendations on the use of resveratrol / O. Vang, N. Ahmad, C.A. Baile, J.A. Baur, K. Brown, A. Csiszar et al. // PLoS One. — 2011. — Vol. 6, № 6. — P. e19881. doi: 10.1371/journal.pone.0019881.

79. Wood L.G. Antioxidant and anti-inflammatory effects of resveratrol in airway disease / L.G. Wood, P.A. Wark, M.L. Garg // Antioxid. Redox Signal. — 2010. — Vol. 13, № 10. — P. 1535–1548. doi: 10.1089/ars.2009.3064.

80. Yao H. Current concepts on oxidative/carbonyl stress, inflammation and epigenetics in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease / H. Yao, I. Rahman // Toxicol. Appl. Pharmacol. — 2011. — Vol. 254, № 2. — P. 72–85. doi: 10.1016/j.taap.2009.10.022.

81. Zhou H. The targets of curcumin / H. Zhou, C.S. Beevers, S. Huang // Curr. Drug Targets. — 2011. — Vol. 12, № 3. — P. 332–347. PMID: 20955148.

Получено 15.10.2018 ■

Абатуров О.Є.¹, Волосовець О.П.², Борисова Т.П.¹

¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро, Україна

²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Медикаментозне управління окислювально-відновним станом організму при захворюваннях органів дихання (частина 6)

Резюме. В огляді літератури надано сучасні дані щодо антиоксидантної та протизапальної дії поліфенолів, а також їх представників куркуміну і ресвератролу при захворюваннях органів дихання.

Ключові слова: захворювання органів дихання; антиоксидантна система; медикаментозне управління; огляд

A.E. Abatur'ov¹, A.P. Volosovets², T.P. Borysova¹

¹State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Drug management of oxidation-reduction state of the body in respiratory tract diseases (part 6)

Abstract. The review of the literature presents modern data on antioxidant and anti-inflammatory activity of polyphenols, as well as their representatives cur-

cumin and resveratrol in diseases of the respiratory system.

Keywords: diseases of the respiratory system; antioxidant system; drug management; review